Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Chromosomenuntersuchungen bei Meningomyelocele

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uwe Brockmüller
aus Hamburg

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0058

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Chromosomenuntersuchungen bei Meningomyelocele

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uwe Brockmüller
aus Hamburg

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W. Gieseler

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
EINLEITUNG	1
GRUNDLAGEN MIT EINER ÜBERSICHT ÜBER DAS SCHRIFTTUM	2
FALLBERICHTE	4
1. Klinik und Pathologie	4
Fall 1 (De.)	4
Fall 2 (Kl.)	6
2. Chromosomenuntersuchung	13
Gewebezüchtung und Chromosomenpräparation	13 14
Chromosomenanalyse	20
DISKUSSION	25
ZUSAMMENFASSUNG	31
LITERATURVERZEICHNIS	33

EINLEITUNG

Fehlbildungen können als Ursache für ihre Entstehung endogene, d.h. in dem Keim selbst gelegene, oder exogene, also an den in der Entwicklung befindlichen Keim herangetragene Schädlichkeiten haben. Diese wirken sich auf die Frucht in Wachstums- und Differenzierungsstörungen aus. Der Zeitpunkt und die Dauer der Wirkung sind neben der Art der Schädlichkeit für den pathologischen Befund bestimmend.

Zu den häufigsten Fehlbildungen gehören die Spaltbildungen, heute besser als Schlußstörungen bezeichnet, da primär ein Verwachsen nicht erfolgt. Die dorsale Schlußstörung - die Rachischisis dorsalis - umfaßt eine große Gruppe unterschiedlicher Bilder, deren gemeinsame Ursache die Störung des Schlusses des Neuralrohres bzw. Achsenskeletts ist (37). Die Bezeichnung der verschiedenen Formen ist noch uneinheitlich und vielgestaltig, doch die uns interessierenden Fehlbildungen wie Meningomyelocele, Iniencephalie, Anencephalie, Spina bifida und Encephalocele sind durch die Beteiligung des Ektoderms des Neuralrohrs gekennzeichnet und dadurch verwandt (33). Die Lokalisation und der mesodermale Defekt dienen der Beschreibung. Fehlbildungen, die nur das Mesoderm betreffen - wie die Spina bifida occulta - sind nur vielleicht Abortivformen. Für unsere Arbeit ist der ektodermale Defekt, also die Beteiligung des Neuro-Ektoderms, das entscheidende Kriterium. Unter diesem Gesichtspunkt lassen sich Schwierigkeiten mit der uneinheitlichen Nomenklatur vermeiden (13, 17, 33, 37, 38).

Die Häufigkeit des Auftretens einer Meningomyelocele liegt bei 0,5 - 3 ‰, man wird also unter tausend Geburten etwa eine Meningomyelocele finden (10, 13, 27, 47, 48). Hat eine Frau bereits ein Kind damit geboren, so steigt die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Auftreten auf 4 - 5 % . Nach zwei derart mißgebildeten Kindern erhöht sich das Risiko für ein drittes auf 5 - 15 % . Diese Zahlen schwanken deshalb so, weil das Vorkommen sehr selten ist und nur Einzelfälle berichtet sind (9, 13, 24, 25, 48), denn der Fall tritt unter mehr als 500.000 Geburten nur einmal auf. In den beiden Fällen, die Gegenstand unserer Untersuchung sind, kam es zum dritten Mal in ununterbro-

chener Folge zum Auftreten der Meningomyelocele, also einem extrem seltenen Ereignis.

GRUNDLAGEN MIT EINER ÜBERSICHT ÜBER DAS SCHRIFTTUM

Die moderne Human-Cytogenetik beginnt mit dem Jahre 1956, als es TJIO u. LEVAN gelingt, an Gewebekulturen aus foetaler Lunge die Chromosomenzahl des Menschen mit 2n = 46 zu bestimmen. Neben der Gewebekultur benutzen sie neue Methoden der Chromosomenpräparation, die Anwendung von Colchicin und hypotonischen Lösungen.
1959 entdecken LEJEUNE, GAUTIER u. TURPIN die erste Chromosomenaberration beim Menschen: die G-Trisomie. Damit setzt eine stürmische Entwicklung ein, und als Ursache von Mißbildungen kann vielfach eine chromosomale Aberration gefunden werden.

Die Meningomyelocele und verwandte Mißbildungen aus der Gruppe der dorsalen Schlußstörung werden häufig auf ihren Chromosomenbefund untersucht, da sie bei Neugeborenen oft auftreten. Kosenow u. Pfeiffer (26) geben 1962 in ihrer ausführlichen Arbeit an, daß bei folgenden Mißbildungen keine Chromosomenaberrationen bei der Untersuchung festgestellt werden konnten:

Anencephalie
Hydrocephalie (in mehr als einem Laboratorium)
Klippel-Feil-Syndrom
Mikrocephalie (in mehr als einem Laboratorium)
Spina bifida (auch kombiniert mit anderen Skelettmißbildungen).

Degenhardt (13) bezieht sich 1964 in seinem Kapitel des 'Handbuchs für Humangenetik' auf diese Arbeit und erwähnt keine Chromosomenaberrationen. Doch vereinzelt wird über Veränderungen der Zahl oder der Struktur der Chromosomen bei Trägern einer Meningomyelocele oder in deren Familie berichtet. Da die bisherigen Befunde kein einheitliches Bild geben, sollen sie hier nach der groben Gliederung:

1) numerische Aberrationen und
2) Strukturanomalien

aufgeteilt werden.

1. Veränderungen der Zahl der Chromosomen bei Meningomyelocele:
   1965 finden Longo u. Maccani (30) bei einem männlichen Säugling mit Meningomyelocele in 50% der Zellen aus Lymphocytenkulturen eine Trisomie C, wahrscheinlich des Chromosoms Nr. 8. Die Familienuntersuchung (31) ergibt für den Vater ein gleichartiges Mosaik, doch nur in 10% der Zellen, außerdem war auch der Bruder des Kindes an einer Meningomyelocele nach 20 Tagen verstorben. In einer dritten Arbeit (32) berichten Longo u. Maccani von
   bereits 4 Fällen einer Trisomie C (Chromosom Nr. 8?) bei Spina bifida.
   Im Zusammenhang mit der Trisomie E ist ein Fall mit Spina bifida und Meningocele (42), einer mit occipitaler Meningoencephalocele und einer mit lumbaler Mening ocele beschrieben (28).
   Auch beim Down-Syndrom, der Trisomie 21, kann einmal eine Meningomyelocele auftreten.
   Ein völlig anderer Mechanismus liegt in dem von Bishun, Mannion et al. beschriebenen Fall vor (4). Hier kam es nach der Geburt eines Kindes mit multiplen Mißbildungen und eines Kindes mit Spina bifida zu einer erneuten Schwangerschaft. In der 37. Woche wurde ein mißgebildetes Kind geboren, wiederum mit Spina bifida und einem Hydrocephalus. Die Chromosomenuntersuchung bei der Mutter aus Lymphocytenkulturen ergab ein Mosaik 45/46, wobei jedesmal in den Zellen mit 45 Chromosomen ein Chromosom der Gruppe C fehlte. Die Anamnese ergibt auch zahlreiche Aborte bei der Mutter der Patientin.
2. Strukturanomalien der Chromosomen bei Meningomyelocele:
   Fehlbildungen aus der Gruppe der dorsalen Schlußstörung sind bei D/D-Translokationen beschrieben. So untersuchten DE GROUCHY, ARTHUIS et al. einen Mann, der äußerlich gesund schien, aber 2 Kinder mit Anencephalie und eine Tochter mit Mikrocephalie und Spina bifida lumbalis hatte. Sie fanden beim Vater eine D/D-Translokation; nicht untersucht werden

konnten die Chromosomen der Kinder (28).
JAGIELLO berichtet von einer Familie, in der Mosaike mit 45/46 Chromosomen mit und ohne D/D-Translokationen in unterschiedlicher Verteilung auftreten. Die Mutter und eine Schwester haben einen Mosaikbefund 45/46, ein Kind nur 45 Chromosomen mit Translokation. Es hat außer einer spastischen Diplegie und einem I.Q. von 46 einen Hydrocephalus. Ein anderes Kind der Mutter wies einen Anencephalus auf, wurde aber nicht untersucht. Das dritte Kind ist gesund und hat auch einen normalen Karyotyp (28).
Bei einem ihrer vier Patienten mit dem klinischen Bild eines Down-Syndroms, die aber eine D/D-Translokation hatten, fanden Erkman, Basrur u. Conen (15) eine Meningomyelocele mit einem Arnold-Chiari-Syndrom.

FALLBERICHTE

1. Klinik und Pathologie

Fall 1 (De.).
Die Familienanamnese der Patientin (geb. 14.12.1937) ergibt nichts Auffälliges, die Mutter und drei Geschwister der Patientin sind gesund. Der Vater starb an einem Kehlkopf-Ca. In der Familie sind keine Mißbildungen bekannt, ebenso keine Erkrankungen an Tuberkulose oder Diabetes. Die Patientin erinnert sich nur daran, Keuchhusten gehabt zu haben, sonst sei sie nie krank gewesen. Bei der klinischen Untersuchung ist kein krankhafter Befund zu erheben. Die Patientin hat die Blutgruppe O Rh positiv (D).
1961 heiratet die Patientin. Zwischen den Ehegatten besteht keine Blutsverwandtschaft.
Am 10.6.1961 kommt es nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf zur Spontangeburt eines weiblichen Neugeborenen. Das Kind hat eine Meningomyelocele im Nacken und als Folge davon gelähmte Extremitäten. Es verstirbt nach einem Vierteljahr.

Die zweite Geburt, am 24.2.1963, erfolgt auch am errechneten Termin. Sie erweist sich als sehr schwierig, da das Mädchen

eine kindskopfgroße Meningoencephalocele am Schädel hat. Das Neugeborene stirbt eine halbe Stunde nach der Geburt.
Die dritte Schwangerschaft endet mit einer Frühgeburt im 7.Monat am 9.8.1964. Die frischtote weibliche Frucht hat wiederum eine Meningomyelocele im Nacken. Während dieser Schwangerschaft wurden zum Ausschluß einer exogenen Schädlichkeit folgende Untersuchungen angestellt:

13.4.64 WaR und Nebenreaktionen negativ.
Toxoplasmose negativ.

17.4.64 Listeriose: Agglutinationsreaktion
O-AG Typ 1 1:160
H-AG Typ 1 1:160
O-AG Typ 4 neg.
H-AG Typ 4 neg.

Komplementbindungsreaktion
Typ 1 neg.
Typ 4 neg.

20.4.64 Toxoplasmose: Sabin-Feldman-Test: Titer 1:64
Komplementbindungsreaktion neg.

12.5.64 Listeriose: Im Cervixabstrich lassen sich mikroskopisch und kulturell keine Listerien nachweisen.

Nach diesen drei gleichartig mißgebildeten Kindern wird bei der Patientin am 6.11.1964 eine Tubensterilisation durch Einkrempelung der Fimbrienenden durchgeführt, um die Möglichkeit einer späteren operativen Salpingoneostomie zu erhalten. Es muß nach diesem Eingriff offenbar zu einer spontanen Rekanalisation der Tube gekommen sein, denn am 9.6.1965 wird bei der Patientin eine Schwangerschaft in der 10. - 14. Woche diagnostiziert. Wegen der psychischen Belastung durch die Mißbildungen in der Vorgeschichte wird am 12.6.1965 die Frucht instrumentell ausgeräumt: mit der Abortzange wird ein ca. 4 cm langer Foetus gewonnen. Die Frucht weist Zerstörungen des Schädels bis zur Basis und des Halses durch die Abortzange auf. Der Foetus ist lebensfrisch; äußere Mißbildungen sind nicht zu erkennen. Zur Abklärung eines eventuellen pathologischen Chromosomenbefundes wird der Foetus zur Gewebekultur aufgearbeitet.

Fall 2 (Kl.).

Die Familienanamnese dieser Patientin (geb. 27.5.1937) ist auch unauffällig, der Vater ist im Krieg gefallen, die Mutter lebt und ist gesund. Die Patientin berichtet von einem labilen Kreislauf, sonst sei sie immer gesund gewesen. 1951 wurde bei ihr die Appendix entfernt. Die klinische Untersuchung ergibt nur eine leichte Varikosis an beiden Unterschenkeln. Die Blutgruppe der Patientin ist O Rh positiv.
1965 heiratet die Patientin. In der Familie des Ehemannes sind keine Erbkrankheiten bekannt, ebensowenig Mißbildungen oder Fehlgeburten. Eine Blutsverwandtschaft der Eheleute liegt nicht vor.
Am 29.4.1965 kommt es zur Spontanfrühgeburt im achten Monat aus Beckenendlage. Das 2650 g schwere und 50 cm lange männliche Neugeborene hat außer einem Hydrocephalus eine Meningomyelocele im Bereich der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule. Am 2.5.1965 verstirbt das Kind.

Pathologisch-anatomischer Befund: Ausgedehnte Blutungen im Bereich der Vena terminalis mit nachfolgenden herdförmigen Erweichungen beiderseits und Einbruch in das Ventrikelsystem. Hämatocephalus internus. - Flächenhafte Galeaunterblutung. - Mikrogyrie, Erweiterung des Ventrikelsystems. Meningomyelocele im Bereich der unteren Brustwirbelsäule un der Lendenwirbelsäule. - Agenesie der rechten Niere, erbsgroße Ureterknospe an der rechten Blasenseite. - Parenchymbrücke zwischen beiden Nebennieren. - Herdförmige Blutungen in die Lungenalveolen, herdförmiges Ödem, umschriebene Atelektasen. Petechiale subpleurale und subepicardiale Blutungen, Blutungen in die Thymuskapsel.
Kein Anhalt für Listeriose oder Toxoplasmose.

Am Ende der Zeit wird am 27.8.1966 ein 2500 g schweres Mädchen geboren. Auch bei diesem Kind liegen multiple Mißbildungen vor: Hydrocephalus, Meningomyelocele, Blasen- und Mastdarmlähmung und Parese beider Beine. In der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wird das Kind operiert, die Meningomyelocele geschlossen und ein Pudenz-Heyer-Ventil angelegt. In der Universitäts-Kinderklinik

werden zu den bekannten Mißbildungen noch eine Fehlbildung der Rippen und eine Nierenmißbildung festgestellt. Am 16.12. 1966, mit vier Monaten, erleidet das Kind einen Herzstillstand.

Pathologisch-anatomischer Befund: 4500 g schweres und 61 cm langes Neugeborenes. - Zustand nach operativer Beseitigung einer Meningomyelocele im Bereich der unteren Brustwirbelsäule mit unauffälligen Narben im Operationsbereich. - Zustand nach Anlage eines Pudenz-Heyer-Ventils auf der rechten Seite (Ende des abführenden Schenkels in der Vena cava cranialis, 1 cm vor dem rechten Vorhof). Unregelmäßig belüftete Lungen mit fleckförmigen Atelektasen in allen Lungenabschnitten. Herdförmige interstitielle Pneumonie. Kleinfleckige subpleurale Blutungen unter der Pleura visceralis und der Pleura parietalis. - Hypertrophie der linken Herzkammerwand. Geringe Dilatation des linken Ventrikels. - Frische Stauungsblutfülle der Leber. - Hochgradige Hydronephrose beiderseits mit erheblichem Schwund des Nierenparenchyms und schwerer Pyelonephritis mit Abscessen im Rinden- und Markbereich bei abgeheilter Pyelitis. Ausgeprägter Hydroureter, beiderseits mit starker Schlängelung der Ureteren. - Einzelne Pseudodivertikelbildungen in der Blasenwand bei angedeuteter Balkenblase..- Angedeutete Trichterbrust.

Im November 1967 wird die Patientin von der Hausärztin in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen überwiesen mit dem Gesuch um Schwangerschaftsunterbrechung. Die letzten Menses waren vom 23. - 27.9.67. Auf eine zweimalige Injektion von Duogynon simplex ist keine Blutung eingetreten. "Trotz dringenden Kinderwunsches haben die Eltern die berechtigte Furcht vor einem Kind mit Mißbildungen und glauben, die Verantwortung nicht übernehmen zu können".
Die Untersuchung in der hiesigen Klinik ergibt eine Frühschwangerschaft am Ende der 8. Woche, der Pregnosticontest ist positiv. Wegen der Schwangerschaftsunterbrechung wird beschlossen, ein humangenetisches Gutachten einzuholen zur Beantwortung der Frage der Wahrscheinlichkeit einer erneuten Mißbildung.

Das genetische Gutachten vom Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen (damaliger Direktor: Prof.Dr.phil. Dr.med. W. Gieseler) gibt eine Gefährdungsziffer von 2 - 5% für weitere Kinder, da eine chromosomale Aberration nicht nachgewiesen ist: die beiden verstorbenen Kinder sind nicht cytogenetisch untersucht worden, und Lymphozytenkulturen aus dem Blut der Eltern ergaben einen in Zahl und Struktur normalen Chromosomensatz.
Auf zwei Punkte weist der Gutachter besonders hin, daß seine Zahlen nur auf die beschriebenen Einzelfälle aufbauen können und daß er sich der außerordentlichen psychischen Belastung, die ein weiteres mißgebildetes Kind für die Eltern darstellen würde, wohl bewußt ist.
Der Antrag wird damit nicht gutgeheißen, doch erhält die Patientin eine besondere Betreuung und Überwachung ihrer Schwangerschaft: im Januar 1968 - in der 15. - 18. Woche - tritt ein grippaler Infekt auf mit Temperaturen bis 39°, sonst gibt es in der Umgebung der Patientin und bei ihr selbst keine Infektionskrankheiten. Ende Januar verspürt Frau Kl. die ersten Kindsbewegungen. Präeklamptische Symptome sind während der Schwangerschaft nicht aufgetreten. Berichtet wird von zweimaligen Kontaktblutungen im März. Der errechnete Termin der Geburt ist der 30.6.1968.
Am 10.5.1968 wird die Patientin um 13^{00} h aufgenommen mit gesprungener Blase und Wehen seit 12^{00} h. Bei starkem Preßdrang schreitet die Geburt rasch voran. Um 13^{42} h kommt es zur Spontanfrühgeburt eines Mädchens in der 33. Woche aus der sonst geburtsunmöglichen mentoposterioren Gesichtslage. Das Kind, 910 g schwer und 25 cm lang, weist multiple Mißbildungen auf: Anencephalie, Meningomyelocele und Fehlbildungen der Halswirbelsäule (siehe Bild Nr. 1, 2). Der Herzschlag des Neugeborenen liegt unter 100/min, es atmet nur unregelmäßig schnappend und ist stark zyanotisch. Bei schlaffer Muskulatur lassen sich keine Reflexe auslösen, auch schreit das Kind nicht. Es wird deshalb mit Apgar 2 beurteilt.
Die Placenta mißt altersgemäß 19 x 13 x 1 cm und wiegt 360 g. Der Ansatz der Nabelschnur liegt lateral.
Um 15^{05} h verstirbt das Kind, ohne vorher seinen Zustand ge-

bessert zu haben. Danach werden unverzüglich die Gewebe entnommen und Gewebekulturen angelegt. Anschließend werden Röntgenbilder angefertigt. Die Sektion erfolgt im Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr.med. J. Peiffer).

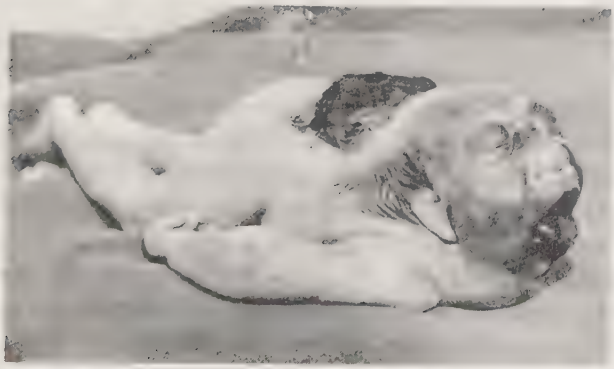


Abb. 1 u. 2:

Das mißgebildete Frühgeborene: Froschkopf mit abgeflachter Stirn, hervortretenden Augen, Makroglossie, maximaler Deflektionshaltung der Halswirbelsäule.
Durch die Geburt aus Gesichtslage ist das Gesicht hämorrhagisch imbibiert. Die Meningomyelocele schließt sich an das hypoplastische Gehirn an.

Die Untersuchungsbefunde der Mutter ergeben keinen Anhalt für eine exogene Schädigung. Im November 1967 und Mai 1968 war die WaR jeweils negativ. Am 16.5.1968 wurden bestimmt:

Toxoplasmose:	Sabin-Feldman-Test:	neg.
	Komplementbindungsreaktion:	neg.
Listeriose:	Agglutination:	neg.
	Komplementbindungsreaktion:	neg.

Pathologisch-anatomischer Befund: Es handelt sich um die 28 cm lange, 900 g schwere Leiche eines weiblichen Frühgeborenen. Das Gesicht ist rot verfärbt, ebenso die Rückenpartie und die Außenseite der Ober- und Unterarme. Der Nabelschnurrest ist eingetrocknet. Als Fehlen der Reife kann man Lanugohaarung am ganzen Körper beobachten. Die Finger- und Zehennägel überragen die Kuppen nicht. Die großen Labien überdecken die kleinen nicht. Der Kopf ist in einem Winkel von etwa 135° nach dorsal flektiert. Ein Hals ist praktisch nicht ausgebildet. Das Gesicht ist wasserspeierartig in der Frontalebene stark konvex gekrümmt. Der Mund steht offen, die deutlich vergrößerte Zunge ist vorgestreckt.

Vom Hirnschädel ist nur der frontale Bereich deutlich erkennbar. Die parietale Region geht infolge der starken Dorsalflexion des Schädels bereits direkt in eine 4 x 4 cm, dicht von Haut bedeckte, sich leicht sackförmig vorwölbende, stark blutgefüllte Aussackung über. Dieses sackartige Gebilde nimmt auch den größten Teil des stark verkürzten Rückens ein und erstreckt sich bis in die Gegend der unteren Lendenwirbelsäule. Lateral ist diese Ausstülpung von hellem Kopfhaar in der cranialen Hälfte bedeckt und reicht bis in die Höhe der Schulterblätter. Die Verkürzung des Rückens ist durch eine starke Lordorsierung der Wirbelsäule bedingt.

Beide Mamillen sind nicht deutlich ausgebildet, lediglich auf der linken Seite findet sich eine leicht pigmentierte stecknadelkopfgroße Einziehung der Haut, die einer rudimentären Mamillenanlage entspricht. Weitere Mißbildungen sind nicht zu beobachten. Extremitäten sind regelrecht angelegt, es besteht kein Anhalt der Genitalatresie. Augen und Ohren

erscheinen normal. Bei der inneren Besichtigung ergibt sich ein 0,5 cm starkes goldgelb und feuchtes Unterhautfettgewebe. Der knöcherne Thorax sowie der Bauchraum ist breit und kurz. Das Zwerchfell besteht beiderseits in Höhe des 3. Intercostalraumes, die Leber liegt 1 querfingerbreit unter dem Rippenbogen. Auffallend ist der große Thymus, er nimmt die rechte Pleurahöhle etwa zur Hälfte ein. In dem dorsalen Anteil findet sich eine auffallend kleine rechte Lunge. Sie erscheint nicht entfaltet. Der linke Thymuslappen ragt nur im geringen Maße in die linke Pleurahöhle, jedoch ist auch die linke Lungenseite nicht beatmet. In den Pleurahöhlen ist etwas seröse Flüssigkeit enthalten. Der Herzbeutel ist regelrecht angelegt, die Herzgröße entspricht etwa der Leichenfaust, die Konfiguration ist äußerlich normal. Die Herzhöhlen sind normal angelegt, das Foramen ovale ist noch weit offen, ebenso der Ductus Botalli. Die Abgänge der großen Gefäße sind unauffällig. Die Nasengänge sind sondierbar, jedoch erscheint der Nasenlarynx stark eingeengt. Ösophagus, Kehlkopf und Trachea erscheinen, abgesehen von der starken Hals-Brust-Lordose, regelrecht gelagert. Die Lungen sind normal gelappt, sie sind unauffällig glatt und nur wenig lufthaltig. Die Organe des Bauchraumes sind in Form und Beschaffenheit unauffällig. Das weibliche innere Genitale ist regelrecht angelegt. Auffallend ist die extrem starke Lordosierung der Wirbelsäule im oberen Thorax- und unteren Halsbereich. Es entsteht hier eine fast haarnadelförmige Krümmung. Im übrigen Thorakalbereich verläuft die Wirbelsäule gerade und ist nur leicht kyphotisch. Dabei entsteht im unteren Bereich der Brustwirbelsäule eine hilusartige lordotische Vorwölbung in den Thorax hinein. Die Lendenwirbelsäule ist sehr stark halbkreisförmig kyphotisch verbogen und dabei im oberen Anteil enorm beweglich. Der Übergang zum Kreuzbein weist eine normale lordotische Krümmung auf. Neben diesen Verkrümmungen in der Längsrichtung liegt eine leichte linkskonvexe Skoliose der Brustwirbel vor. In ihrem gesamten Verlauf sind die Ringe der Wirbelsäule nicht verschlossen. Es besteht außerdem eine Blockwirbelsäulenbildung.

Im Bereich des frontalen Hirnschädels läßt sich die Galea leicht abziehen. Sie geht dann in den Celensack über. Hier sind keine Knochenbildungen vorhanden. Die Parietal- und Occipitalbeine haben sich nicht geschlossen, sie liegen als kleine Knochenreste weit an der Lateralseite des Celensacks. Das formolfixierte Gehirn ist sehr bröckelig. Es wiegt 45 g. In diesem Gewicht ist jedoch noch ein Teil des Celensackes enthalten. Die Konvexität ist nur leicht gewellt. Sie ist einheitlich. Es zeigt sich keinerlei Gyrierung. Ein Interhemisphärenspalt ist nicht vorhanden. Das Gehirn geht occipitalwärts in den Celensack über. Hier ist kein Hirngewebe mehr festzustellen. Ein Kleinhirn ist nicht vorhanden. Der Celensack ist innen von rötlicher Farbe. Soweit noch erkennbar, bestehen an der Basalseite Reste eines Gefäßbaumes. Die Arteria basilaris verzweigt sich nach vorn, weitere Einzelheiten können nicht festgestellt werden. Caudalwärts münden in die Arteria basilaris zwei Arteriae vertebrales, die von lateralwärts kommen. Festere Hirnmassen sind nur im Bereich des Frontalhirnes erkennbar. Ein Balken ist nicht vorhanden. Der Celensack öffnet sich in eine größere Höhle, die rostral von festeren Hirnmassen begrenzt ist und sich nach lateralwärts leicht schwalbenschwanzähnlich öffnet und nach basal und occipital zwei Hälften bildet. Eine Gliederung in Occipitallappen sowie eine erkennbare Fissura lateralis cerebri ist nicht vorhanden. Hier setzt schon latero-basal die häutige Membran des Celensacks an. Hirnstrukturen können nicht festgestellt werden. Kleinhirn, Mittelhirn und diencephale Strukturen sind nicht vorhanden. Im Celensack sind nur einige derbere Gewebsknoten, die als neuroektodermale Gewebe erscheinen, sichtbar.

Auf dem Anschnitt durch die frontalen Hirnmassen sind Mark- und Rindensubstanz kaum unterscheidbar. Das Gewebe ist außerordentlich bröckelig. Subcorticale Strukturen können nicht wahrgenommen werden, die übrigen Strukturen sind grau, jedoch ist keine deutliche Abgrenzung möglich.
Die vorhandenen rudimentären Hirnanlagen, in denen sich keine besonderen Strukturen ausdifferenzieren lassen, erscheinen univentriculär. Es besteht eine Agenesie des Balkens

sowie eine Teilagenesie des Endhirnes, subcorticale Strukturen sind makroskopisch nicht abgrenzbar. Schwere dysraphische Störungen mit Myeloencephalomeningocele. Es liegt eine Iniencephalie vor.
Die mikroskopische Untersuchung ergab nur in der Niere einen pathologischen Befund. Hier wurde eine beginnende partielle zystische Erweiterung der Sammelrohre entdeckt. Dieses entspricht einem Frühstadium der Zystenniere, in der Klassifizierung nach POTTER ist es ein Typ 1.

2. Chromosomenuntersuchung (14, 20, 21, 29, 49)

Gewebezüchtung

Voraussetzung zur Chromosomenanalyse ist das Vorhandensein reichlicher Zellteilungen. In vivo ist diese Voraussetzung nur in schnellwachsenden Tumoren, im blutbildenden Gewebe und in den männlichen Keimdrüsen gegeben. So lassen sich aus Tumoren und Testes leicht Direktpräparate herstellen, für das Knochenmark kennt man eine unkomplizierte Kurzzeitmethode. Für alle anderen Gewebe ist eine Kultur in vitro erforderlich. Größtenteils wird die mitotische Aktivität durch Zusatz von spezifischen Stimulantien gesteigert oder provoziert. Die verbreitetste Methode in der menschlichen Cytogenetik ist die sogenannte Blutkultur. Ihre Vorteile sind:

a. Problemlose Entnahme
b. Kurzzeitiges standardisiertes Kulturverfahren,

zu dem heute schon komplette Bestecke geliefert werden, so daß die Durchführung überall dort, wo ein Brutschrank zur Verfügung steht, möglich ist.

c. Es werden gewöhnlich reichlich gut ausgebreitete Mitosen erhalten.

Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, die kleinen Lymphozyten durch Zusatz von Phytohämagglutinin in der Kultur zur Teilung zu stimulieren. Diese Substanz wird durch Extraktion aus Bohnen (Phaseolus vulgaris) gewonnen.
Zur cytogenetischen Untersuchung von Exzisaten ist die Züchtung kleiner Gewebsteilchen die allgemein übliche Methode.

Sie kommt z.B. für Hautbiopsien, Abortmaterial oder Operationspräparate in Frage. Hierzu wird das Gewebe in Stückchen von weniger als 1 mm^3 zerteilt und auf verschiedene Weise in der Kultur am Glas fixiert:

A durch Hühnerplasma, das nach Kontakt mit dem Gewebe durch die Gewebsthrombokinase gerinnt und einen feinen Fibrinfilm bildet,

B durch Lagerung unter perforierter Cellophanfolie am Boden des Kulturgefäßes,

C durch Lagerung zwischen 2 Deckgläschen in der Kultur (Sandwich-Verfahren).

Als Proliferationsstimulans wird diesen Kulturen ein Foetalextrakt zugesetzt. Am verbreitetsten ist Hühnerembryonalextrakt, es kommen aber auch Embryonalextrakte anderer Tierarten in Frage.

Zur Chromosomendarstellung können Primär- und Subkulturen verwendet werden.

Chromosomenpräparation

Drei Kunstgriffe sind es, die die Entwicklung der Human-Cytogenetik ermöglicht haben, von denen der erste meistens, die beiden anderen immer angewendet werden:

1. Mitosenanreicherung
2. Quellung
3. Spreading-effect.

Zur Mitosenanreicherung wird Colchicin (bzw. sein Abkömmling Colcemid), das Gift der Herbstzeitlosen (Colchicum autumnale) kurz vor Abbruch der Kultur zugefügt. Es handelt sich beim Colchicin um ein Spindelgift, das alle Mitosen während der Zeit der Einwirkung in der Metaphase arretiert.

Zur Quellung in hypotonischer Lösung werden physiologische Salzlösungen oder das Medium, jeweils im Verhältnis 1 : 4 mit destilliertem Wasser verdünnt, angewendet.

Spreading-effect bedeutet die Ausbreitung der Chromosomen auf dem Objektträger. Die früher übliche Methode der mechanischen Quetschung des Zellmaterials führt man heute nur noch selten durch. Dagegen macht man sich ein osmotisches und thermisches Gefälle zunutze. Der Objektträger wird mit

Eiswasser beschichtet, dann werden die in wasserfreier Fixierlösung - aus Eisessig und Methyl- oder Äthylalkohol von Raumtemperatur suspendierten Einzelzellen aufgetropft. Die Folge des Ausgleichsbestrebens sind Strömungen, die die Zellen gleichmäßig auf dem Objektträger verteilen und die Chromosomen ausbreiten. Verstärken läßt sich dieser Effekt noch durch anschließendes schnelles Trocknen.
Der nächste Schritt ist die Färbung der Chromosomen mit Kernfarbstoffen. Wir verwenden heute wegen zweier entscheidender Vorteile das Orcein, 2% (gesättigt), in 50prozentiger Essigsäure heiß gelöst. Die Präparate werden nur 20 Minuten in die Farblösung eingestellt und anschließend durch eine Entwässerungsreihe von tertiärem Butylalkohol gezogen. Das Verfahren zeichnet sich durch Schnelligkeit, Sicherheit und Unkompliziertheit aus.
Der zweite Vorteil dieser Färbung liegt in den photographischen Eigenschaften des roten Farbstoffs. Wir nehmen für die Mikrophotographie einen orthochromatischen Feinkornfilm (Dokumentenfilm Agepe FF). Dieser Film ist rotunempfindlich, d.h. die rot gefärbten Chromosomen schwärzen den Film nicht. Wir erzielen damit scharf gezeichnete Konturen und einen hohen Kontrast zwischen Chromosomen und dem umgebenden ungefärbten Cytoplasma. Dieser Effekt kann durch die Anwendung eines Interferenzgrünfilters, also in der Komplementärfarbe zu Rot, noch verstärkt werden. Eine angenehme Begleiterscheinung ist die gute Augenverträglichkeit der grünen Farbe beim Mikroskopieren.

Fall 1

Für die Chromosomenanalyse züchteten wir Haut, Gewebe aus den Extremitäten und gemischtes Gewebe nach folgenden Techniken:

1. Extremitäten:
   Das Gewebe wurde zerkleinert und unter perforierter Zellophanfolie explantiert. Kulturmedium: TCM 199 unter Zusatz von 20% fötalem Kälberserum und 2 1/2% Hühnerembryonalextrakt. Subkultur mit 0,25% Trypsin in Hanks BSS. Chromosomendarstellung in der ersten Passage. Gesamtkulturdauer 23 Tage.

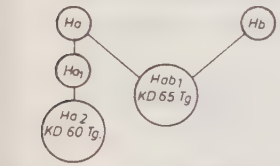
2. Haut:
   Das zerkleinerte Gewebe wurde in der Kulturflasche im gleichen Medium suspendiert. Am Boden der Kulturflasche siedelten sich Zellkolonien an, aus denen ein dichter Rasen auswuchs. Chromosomendarstellung in der ersten Passage nach Subkultur mit 0,25% Trypsin. Gesamtkulturdauer 13 Tage.
3. Gemischtes Gewebe:
   Das Gewebe wurde zerkleinert und mit einem Gemisch aus 0,25% Trypsin und 0,1% Versene (in Hanks BSS) in einem Erlenmeyerkolben mit Rührmagnet eine Einzelzellsuspension hergestellt. Unterbrechung des Trypsinierungsvorgangs mit Hanks BSS unter Zusatz von 20% Kälberserum. Chromosomendarstellung aus der Primärkultur. Gesamtkulturdauer 2 Tage.

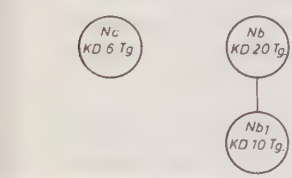
Alle Kulturen erhielten Colcemid 0,002 mg/ml:Nr. 1 + 2 in der ersten Passage, die Rührkultur Nr. 3 in der Primärkultur.

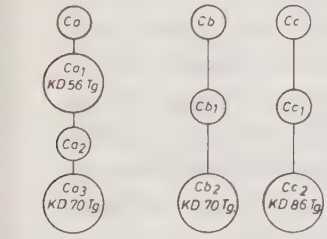
Fall 2

Zur Chromosomenuntersuchung wurden vier verschiedene Gewebe verwendet:

1. Blut:
   Das Blut wurde durch Herzpunktion unmittelbar nach dem Tode des Kindes gewonnen. Es wurden Mikrolymphozytenkulturen angelegt, bei denen 7 Tropfen Blut zu 6 ml TCM 199 zugefügt wurden. Als Wachstumsstimulans wurden je 6 Tropfen Phytohämagglutinin zugegeben. Kulturdauer 3 Tage.
2. Haut:
   Von der Haut wurden 2 Stückchenkulturen unter Cellophanfolie angelegt in der gleichen Weise wie bei Fall 1/1. beschrieben. Chromosomendarstellung einmal in der ersten und einmal in der zweiten Passage nach 65 bzw. 60 Tagen.
3. Niere:
   Die Kulturtechnik entsprach der unter Fall 1/3. (gemischtes Gewebe) geschilderten Art. Es wurden Einzelzellsuspensionen durch Trypsinierung hergestellt und zwei Primärkulturen angelegt. Die Chromosomendarstellung gelang einmal aus der Primärkultur nach 6 Tagen. Die andere Kultur wurde subkultiviert, wobei die Primärkultur erhalten blieb. Nach 10 Tagen Gesamtkulturdauer wurde die Subkultur, die zugehörige Primärkultur nach 20 Tagen abgebrochen.







	Kultur Nr	gezählt	analysiert	Ploidie 2n	3n	4n [Endoreduplikation]	8n	% Polyploidie
Blut	Ba	29	—	29	—	—	—	—
	Bb	7	—	7	—	—	—	—
	Bc	37	5	36	—	1	—	2,7
	Bd	7	1	7	—	—	—	—
	Be	1	—	1	—	—	—	—
	Gesamt	81	6	80	—	1	—	1,2
Haut	Ha_2	29	2	29	—	—	—	—
	Hab_1	20	—	18	—	2(1)	—	10
	Gesamt	49	2	47	—	2(1)	—	4,1
Niere	Na	10	2	7	—	3(3)	—	30
	Nb_1	32	6	28	—	3(-)	1	12,5
	Nb	26	—	24	—	2(-)	—	7,7
	Gesamt	68	8	59	—	8(3)	1	13,2
Cele	Ca_1	6	1	6	—	—	—	—
	Ca_3	58	13	44	2	12(8)	—	24,1
	Cb_2	58	15	48	2	8(2)	—	17,2
	Cc_2	9	—	8	—	1(-)	—	11,1
	Gesamt	131	29	106	4	21(10)	—	19,1

Tabelle I: Züchtung der Gewebekulturen (Technik: T, Gesamtkulturdauer: KD) und Ergebnisse der Auszählung (Chromosomenzahlen auf die Ploidie zusammengefaßt).

4. Cele:

Das Gewebe aus der Meningomyelocele wurde nach zwei Techniken in Kultur gebracht:

a. Stückchen unter perforierter Cellophanfolie wie bei Fall 1/1. beschrieben. Chromosomendarstellung in der ersten Passage nach 56 Tagen und in der dritten Passage nach 70 Tagen.

b. Zerkleinertes Gewebe in Suspension (2 Kulturen). Aus den suspendierten Gewebsteilchen siedelten sich Zellkolonien am Boden der Kulturflasche ab. Subkulturen in der 2. Passage ermöglichten nach 70 bzw. 86 Tagen die Chromosomendarstellung.

Einen schematischen Überblick über die Gewebekulturen gibt die Tabelle I.

Morphologie der Kulturen im allgemeinen

Aus der Haut wächst eine typische Fibroblastenkultur, deren Wachstumsformation und Struktur der Einzelzellen unverkennbar ist: langgestreckte lanzettförmige Zellen, teilweise mit Gabelung, die in Zügen und Wirbeln wachsen.

In den Kulturen aus der Niere wächst bei der angewandten Technik nach der in vielen Versuchen bestätigten Erfahrung Nierenepithel. Zellstruktur und Wachstumsform sind typisch, aber nicht spezifisch für das Gewebe. Die Form der Einzelzelle ist vorwiegend fisch- oder schiffchenförmig, teilweise fischblasenförmig. In der Kultur liegt Zelle dicht an Zelle, so daß ein weitgehend geschlossener Zellrasen entsteht. Man bezeichnet diesen Verband als epitheloid, wobei unter diesem Begriff auch Kulturen zusammengefaßt werden, deren Einzelzellen eine andere Form aufweisen. Andererseits findet sich die Fischblasen- oder Schiffchenform auch bei epitheloiden Kulturen anderer Herkunft, z.B. Trophoblastgewebe.

Wieder völlig anders ist das Aussehen des Nervengewebes in der Kultur. Das in kleinen Stückchen explantierte Gewebe hat zunächst ein transparent-scholliges Aussehen. Zellgrenzen und Kern sind in der Lebendbeobachtung des Gewebsverbandes anfangs nicht erkennbar.

Nach 1 - 2 Tagen siedeln sich aus den suspendierten Gewebsteil-

chen kleine Kolonien am Boden der Kulturflasche ab. Vom 3. Tag an treten in den Kolonien runde Zellen auf, die intensiv braun gefärbt sind und eine stark granulierte Struktur aufweisen. Diese Zellen nehmen in den nächsten Tagen an Zahl stark zu. Vom 5. - 7. Tag an beginnen diese Zellen sich spindelförmig zu strecken. In der Folgezeit werden von den Spindelenden lange dünne Ausläufer ausgetrieben, teils nach einer Seite, teils nach beiden. Die Ausläufer sind unterschiedlich verzweigt, bisweilen nur an den Enden oder sie sind dort in einem Kölbchen etwas aufgetrieben. Sie können auch tangentialen Kontakt zu anderen Zellen aufnehmen.

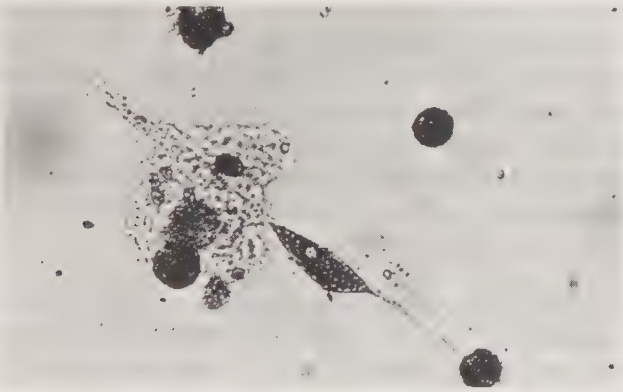


Abb. 3: Nervenzellen aus der Gewebekultur

Kontinuierliche Beobachtung an lebenden Kulturen zeigte, daß die Ausläufer in relativ kurzer Zeit - innerhalb weniger Stunden - ausgetrieben und auch wieder zurückgezogen werden können. Dabei findet ein an beiden Spindelenden entgegengesetztes wechselseitiges Austreiben und Zurückziehen statt. Bei diesem Vorgang wird zeitweise der zentral gelegene große Kern sichtbar, der von bräunlichen Granula (= Mitochondrien) dicht umhüllt ist. Beim Austreiben der Ausläufer wandert ein Teil der Granula in reihenartiger Anordnung in diese hinein unter kurzen ruckartigen Bewegungen, die den ganzen Verband erfassen. In der gleichen Weise wandern die Granula beim Zurückziehen der Ausläufer wieder in die Zelle zurück. Erst bei älteren Kulturen - von mindestens 14 Tagen - findet diese Bewegung nicht mehr statt, und die Ausläufer werden nicht mehr zurückgezogen.

Chromosomenanalyse

Für die Auswertung der Präparate standen uns zwei Zeiss-Mikroskope zur Verfügung. Zum Durchmustern verwendeten wir das Mikroskop Standard GFL, die Photographien machten wir mit dem Photomikroskop. Im allgemeinen arbeiteten wir mit einer Okularvergrößerung von 12,5 fach und einem Objektiv (Neofluar) von 16 x und 40 x. Zum Photographieren und zum Auszählen wurde das Oelobjektiv (Planapo 100/1,3 Oel) mit 100-facher Vergrößerung verwendet. Bei schlecht angefärbten Mitosen benutzten wir das Phasenkontrastverfahren zur Differenzierung und beim Photographieren.

Bei der Chromosomenanalyse gingen wir nach folgendem Verfahren, das in nur geringer Abwandlung allgemein üblich ist, vor:

1. Durchmustern der Präparate und Zählen aller Mitosen.
2. Photographieren der Mitosen, die nicht exakt zählbar sind oder von 2n = 46 abweichen.
3. Auszählen der genauen Chromosomenzahl mit Hilfe der Photos und Anfertigen von Karyogrammen.

Fall 1

In den Präparaten dieses Falles wurden zunächst 35 Mitosen untersucht, davon 32 (=91,4%) nach Verfahren 3 genau analysiert. Die Mitosen verteilen sich in ihren Chromosomenzahlen folgendermaßen:

43	44	45	46	47	92	
Ø	1	4	29	Ø	1	= 35 Mitosen.

29 Zellen (=82,8%) besitzen einen in Zahl und Struktur normalen diploiden Chromosomensatz, damit dominieren die normalen Zellen. Eine Zelle (=2,8%) ist tetraploid. Fünf aneuploide Zellen liegen in ihrer Chromosomenzahl unter 2n = 46. Dabei ließ sich keine Regel bei den Chromosomenverlusten aufstellen, sondern es muß sich um Zufallsverluste handeln, die präparatorisch bedingt sind:

Chromosomenverluste: Gruppe:	A	B	C	D	E	F
Zelle: 1	X		X			
2		X				
3					X	
4					X	
5						X

Zur genauen Abklärung, wie man den Befund in diesem Fall werten soll, wurden, nachdem die Ergebnisse des Falles 2 vorlagen, noch zusätzliche Präparate durchgemustert. Die Zählung weiterer Zellen ergab 108 normal diploide ohne erneutes Auftreten einer tetraploiden Zelle. Damit findet sich unter 143 Zellen eine, die einen verdoppelten, also tetraploiden Chromosomensatz hat (0,7%).

Fall 2

Hier fanden wir in 83 Präparaten beim Durchmustern insgesamt 329 Mitosen. In Tabelle I sind die Mitosen nach dem Ursprungsgewebe und ihrer Züchtungstechnik aufgeschlüsselt. Mehr als ein Drittel aller Mitosen - nämlich 100 - wurden zur genauen Kontrolle photographiert. Von 45 Zellen wurden Karyogramme angefertigt.

Da vom Untersucher alle Mitosen, die er in der Übersicht fand, aufgeführt sind, ist es zu erklären, daß von vielen Zellen die genaue Chromosomenzahl nicht sicher anzugeben ist. Diese Zellen, die nicht sicher bestimmbar sind, machen 16,1% aller Mitosen aus. Bei den tetraploiden Zellen liegt der Prozentsatz dieser Zellen mit 31% nahezu doppelt so hoch (siehe Tabelle II).

Bereich	Bestand	sicher zählbar	unsicher	
	80	61	19	Blut
	47	42	5	Haut
diploid	292 59	249 52	43 7	Niere
	106	(85,3%) 94	(14,7%) 12	MMC
triploid	4	4	0	
tetraploid	32	22(69%)	10(31%)	
oktoploid	1	1	0	
gesamt	329	276 (83,9%)	53 (16,1%)	

Tabelle II: Aufschlüsselung der Bereiche nach der Bestimmbarkeit.

Da nur etwa 84% aller Mitosen sicher zählbar sind, haben wir in unserer Tabelle I, die die Ergebnisse der Zählung aufschlüsselt, auf die übliche Schreibweise verzichtet. Während in Fall 1 schon in der Übersicht eine gewisse Auswahl getroffen wurde, waren wir in diesem zweiten Fall bemüht, ohne Unterschied alle

Mitosen zu notieren. Zur größeren Übersichtlichkeit haben wir dann die Ergebnisse nach dem Bereich des Ploidie_grades geordnet. Im diploiden Bereich haben von 292 Zellen 220 eine Chromosomenzahl von genau 46.
Um kein Mosaik zu übersehen bei den Zellen, die nicht 46 Chromosomen haben, aber im diploiden Bereich liegen, haben wir bei 10 Zellen eine Gruppenanalyse durchgeführt (siehe Tabelle III). Diese Zellen liegen in ihren Chromosomenzahlen zwischen 19 und 44. Unter dem Mikroskop wurde die Gruppenzugehörigkeit jedes einzelnen Chromosoms festgestellt und die Ergebnisse mit der normalen Verteilung der Chromosomen auf die 7 Gruppen verglichen.

Gruppe:													I	II
A:	4	3	3	3	3	5	6	6	5	6	=	44	12,7%	(13%)
B:	3	4	3	2	2	2	4	4	3	4	=	31	9,0%	(9%)
C:	15	11	6	6	14	10	16	14	16	16	=	124	36,0%	(35%)
D:	6	4	4	3	3	5	5	6	6	5	=	47	13,6%	(13%)
E:	6	3	2	3	2	6	3	6	6	4	=	41	11,8%	(13%)
F:	4	3	2	1	2	3	4	4	4	4	=	31	9,0%	(9%)
G:	2	4	1	1	2	3	3	4	4	4	=	28	8,1%	(9%)
	40	32	21	19	28	34	41	44	44	43		346	100,2%	101%

Tabelle III: Ergebnisse der Gruppenanalyse. (Spalte I: prozentualer Anteil der Gruppe am Gesamtbestand. Spalte II: Soll-Wert im menschlichen Chromosomensatz).

In Spalte II der Tabelle III sind die prozentualen Anteile der Chromosomen einer Gruppe an dem Gesamtbestand der Zelle aufgeführt. Diese Werte haben wir auf ganze Zahlen abgerundet. Ihnen steht die Spalte I gegenüber, die die entsprechenden Werte für die Summe der 10 analysierten Zellen gibt.
Wir finden eine so gute Übereinstimmung der Werte, daß wir von zufälligen Verlusten, die bei der Präparation entstanden sind, sprechen müssen, denn keine Gruppe ist stärker an den Verlusten beteiligt.
Für die diploiden Zellen ergibt sich also das Gesamturteil, daß bei einer normalen Streuung die Modalzahl 46 ist; sie wird in allen Geweben gleichmäßig gefunden. Die 32 Zellen im tetra-

ploiden Bereich sind ungleichmäßig über die Gewebe verteilt. 22 der Zellen (= 69%) waren sicher zählbar, bei ihnen herrscht die Chromosomenzahl 92 = 4n vor. Bei 14 Mitosen lagen die Chromosomen in der für eine Endoreduplikation typischen Form angeordnet. Die Verteilung auf die verschiedenen Gewebe gibt auch hier Tabelle I, in der noch eine oktoploide Zelle angeführt ist und 4 Zellen, die im 3n-Bereich liegen. Von 329 Zellen sind demnach 37 (= 11,2%) nicht im diploiden Bereich. Betrachtet man die Ergebnisse von dem Gesichtspunkt der Verteilung auf die verschiedenen Gewebe, so finden wir im Blut unter 81 Zellen eine tetraploide Zelle (= 1,2%). In der Haut herrscht ebenfalls Diploidie vor, hier sind von den 49 Mitosen 2 (= 4,1%) tetraploid. In der Niere haben wir 8 tetraploide und eine oktoploide Zelle unter den 68 Zellen, die wir fanden. Somit besteht bereits in 13,2% Polyploidie. In der Meningomyelocele ist der Anteil der polyploiden Zellen noch weiter erhöht auf insgesamt 19,1%. Hier liegen von den 25 polyploiden Zellen 4 im triploiden Bereich. Diese Zellen sind alle hypertriploid.

Alle 45 Mitosen, von denen ein Karyogramm angefertigt wurde, haben wir besonders auf Strukturanomalien geprüft. Dabei konnten bei den Zellen im diploiden und tetraploiden Bereich und bei der einen oktoploiden Zelle keine Anomalien gefunden werden. Wie schon berichtet, waren auch die Chromosomenverluste in den Zellen mit Chromosomenzahlen unter 46 bzw. 92 wahllos.

4 Zellen aus der Meningomyelocele waren hypertriploid (siehe Bild 4); bei ihnen interessiert die Frage, ob es sich um eine Triploidisierung oder um Zufallsverluste aus tetraploiden Zellen handelt. Für 3 der Zellen (Karyogramme A - C) erscheint uns die Triploidisierung ziemlich sicher, in der vierten Zelle ist ein Zweifel möglich.

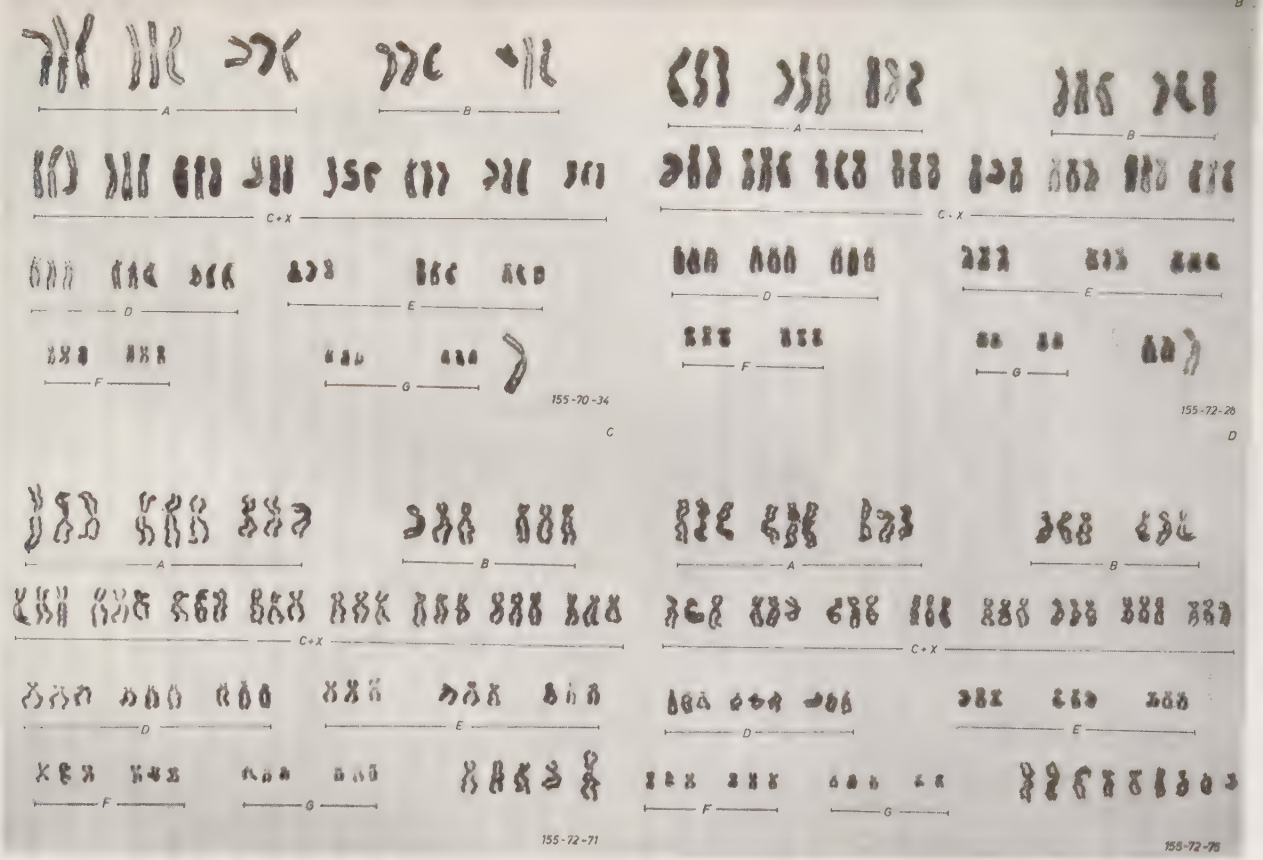


Abb. 4: 4 hypertriploide Zellen aus der Meningomyelocele (Erläuterungen siehe Text)

Karyogramm A zeigt eine hypertriploide Zelle mit 70 Chromosomen, mit dem triploiden Chromosomensatz 3n = 69 und einem überzähligen Chromosom der Gruppe A. Auch in Karyogramm B ist die Triploidie gut gewahrt, doch sind nicht alle Gruppen vollständig, denn es fehlen 2 Chromosomen der Gruppe G. Da aber in dieser Mitose gleichzeitig 2 Chromosomen der Gruppe D - ebenso wie eines der Gruppe B - überzählig sind, kann man an ein Translokationsgeschehen denken. Für Karyogramm D mit insgesamt 77 Chromosomen läßt sich ein ähnlicher Befund erheben: es fehlt ein Chromosom der Gruppe G,und ein Chromosom der Gruppe D ist bei den Überschüssigen vorhanden. Diese beiden Zellen sind aber die einzigen, bei denen man Strukturanomalien vermuten könnte. In Karyogramm C ist ein vollständiger triploider Chromosomensatz vorhanden, außerdem sind 5 Chromosomen überzählig.

DISKUSSION

Bei unserem Fall 1 handelt es sich um einen Foetus, der von der Interruptio bei einer Frau stammt, die davor drei Kinder mit Meningomyelocele geboren hatte. Die Frucht war an Kopf und Hals beschädigt, ließ aber makroskopisch keine Mißbildungen, insbesondere am Rücken keine Spaltbildung, erkennen. Zur Chromosomenanalyse wurde Gewebe aus den Extremitäten, Haut und gemischtes Gewebe gezüchtet. Die erste Untersuchung von 35 Zellen ergab einen normalen weiblichen Chromosomensatz bei 34. Nur bei einer Zelle waren die Chromosomen verdoppelt.
Für die Beurteilung müssen wir zwei Punkte herausstellen:

1. Wir wissen durch die Verletzungen nicht, ob der Foetus eine cervicale Meningomyelocele oder Encephalocele hatte.
2. Der Chromosomenbefund lag im Grenzbereich zum Pathologischen, denn eine Zelle mit doppeltem Chromosomensatz kann beim Gesunden sporadisch auftreten.

Die Zellen im Körper des Menschen enthalten den normalen diploiden Chromosomensatz mit 2n = 46. Numerische Aberrationen in Form der Polyploidie sind beim Menschen selten: bis zu 4% der Leberzellen, Megakaryozyten und Osteoblasten (29). Auch die Zellen des Bronchialepithels können in einem geringen Prozentsatz polyploid - meist tetraploid - sein (21). In den

genannten Zellen ist diese Art der numerischen Aberration sicher physiologisch.
Die Wertung einer polyploiden Zelle, zumal wenn sie mit 2,8% an der Grenze zum Pathologischen liegt, ist nahezu unmöglich. Bei der Zählung weiterer 108 Zellen trat in diesem Fall keine tetraploide mehr auf. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, daß diese eine tetraploide Zelle Ausdruck eines pathologischen Geschehens sei, sehr gering.
Die Kulturen aus Haut, Extremitäten und restlichem Mischgewebe waren dazu angetan, Fibroblasten zu produzieren. Hierbei handelt es sich um mesenchymale Zellen, und es besteht zu Blutkulturen kein prinzipieller Unterschied. Da wir aber in Fall 2 sowohl Blut als auch Haut gezüchtet haben, können wir die Ergebnisse beider Fälle miteinander vergleichen.
In dem zweiten Fall wurden die Chromosomen eines Frühgeborenen untersucht, das schwer mißgebildet war mit einer Meningomyelocele, Iniencephalie und beginnenden Zystennieren. Auch in dieser Familie traten diese Mißbildungen zum dritten Mal in ununterbrochener Folge auf, wobei die Chromosomen der Eltern in Zahl und Struktur normal waren.
Von diesem Fall züchteten wir Nervengewebe aus der Meningomyelocele, Nierenepithel wegen der in der Anamnese vorgekommenen Nierenmißbildungen und zum Vergleich Lymphozyten und Haut nach konventionellen Methoden. Die Ergebnisse der Chromosomenanalyse gibt Tabelle I.
In der Lymphozytenkultur herrscht der normale zweifache Chromosomensatz vor, nur eine Zelle ist tetraploid. Dieser Befund entspricht dem unseres ersten Falles.
Ganz ähnlich sind die Verhältnisse in der Haut, wo auch hauptsächlich die Normalzahl vorliegt. Wir finden bei 2 Zellen (4,1%) den vierfachen Chromosomensatz. Doch unterscheiden sich die Chromosomen dieser beiden Zellen in ihrer Anordnung: einmal sind sie wahllos angeordnet, bei der anderen Zelle aber liegen immer zwei Chromosomen (also vier Chromatiden) nebeneinander. Wir haben also 2 Formen der Tetraploidie. Eine Verdoppelung des Chromosomensatzes geschieht durch Endoreduplikation, d.h. eine anlaufende Mitose teilt ihren verdoppelten Chromosomensatz nicht auf zwei Tochterzellen, sondern ver-

einigt ihn wieder in einer Zelle mit einem Kern. Dieses führt in der folgenden Teilung zu der für die Endreduplikation typischen paarweisen Anordnung der autologen Chromosomen als Diplochromosomen. Es kommt demnach ohne zwischengeschaltete Mitose zu zwei aufeinanderfolgenden Chromosomenreplikationen (40). Liegt aber bei der tetraploiden Zelle diese paarweise Anordnung nicht vor, so bedeutet dies eine bereits früher stattgefundene Vervielfachung mit Erhaltung der Vermehrungsfähigkeit.

Endoreduplikationen kommen nach Behandlung mit Beta-Merkaptoäthanol und Beta-Merkaptopyruvat häufig vor. Ebenso weiß man, daß sie nach Röntgenbestrahlung, bei Leukämie und in der Pleuralflüssigkeit bei Carcinom-Patienten vermehrt auftritt (18). Die Werte für die Häufigkeit sind abhängig von den verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich. In Milzkulturen fanden sich in 1 - 8% der Zellen Endoreduplikationen, seltener sind sie in Blut- und Thymuskulturen (2). Friedman et al. (18) fanden bei fünf gesunden Menschen unter 8.200 Mitosen nur 2 Endoreduplikationen, während der Prozentsatz bei Patienten nach Ganzkörperbestrahlung höher lag und bis 1,69% anstieg. In seiner gesunden Kontrollgruppe fand Obe (35) bei Lymphozytenkulturen in 0,31% Endoreduplikationen. Höher kann der Wert in Fibroblastenkulturen liegen. Schwarzacher u. Schnedl (41) fanden in Fibroblastenkulturen aus Haut, Knochen und Faszie in 0,1 - 4,1% tetraploide Zellen mit Diplochromosomen. Bemerkenswert in dieser Arbeit sind auch die hohen Werte, die man für die Häufigkeit tetraploider Zellen mit wahlloser Verteilung der Chromosomen angibt: in den Kulturen fanden sich in 0,5 - 5,8% der Zellen diese Art der Tetraploidie.

Vergleichen wir diese Ergebnisse mit unseren Werten, so tritt in der Niere ein pathologischer Befund auf, Haut und Blut sind aber normal. In der Niere sind 13,2% der Zellen tetraploid, allerdings ist eine der polyploiden Zellen oktoploid. Zu diesem Chromosomenbefund paßt das pathologisch-histologische Bild einer beginnenden partiellen Zystenniere. Hole (22) fand 1967 bei einem Foetus mit Zystenniere in 20% der Zellen eine Tetraploidie, dabei auch eine oktoploide Zelle. Durch diesen zweiten Fall finden wir bestätigt, daß zystische Erweiterung und

Chromosomenaberration in ursächlicher Verbindung stehen, wahrscheinlich aber die Chromosomenaberration selbst die Ursache der Zystenbildung ist.
In der Meningomyelocele treten neben dem weiter erhöhten Anteil an tetraploiden (= 16%) zusätzlich hypertriploide Zellen auf. 19,1% aller Zellen in diesen Kulturen waren polyploid. Damit liegt ein eindeutig pathologischer Befund vor.
Auch bei den triploiden Zellen ist der Teilungsmechanismus gestört, doch muß zur Entstehung eines dreifachen Satzes nach einer Vervielfachung der Chromosomen dann eine multipolare oder asymmetrische Teilung stattfinden. Somit liegt eine weitere Störung bei der Teilung als bei den tetraploiden Zellen vor. Die überzähligen Chromosomen in den hypertriploiden Mitosen bedeuten aber ferner eine ungleichmäßige Verteilung in der multipolaren Teilung. Die Triploidie gehört zu den häufigen Chromosomenaberrationen beim Menschen, doch ist sie ohne Mosaik 2n/3n bisher nur bei Aborten (in rund 3 - 5%) gefunden worden (7, 8, 12, 28, 36, 44, 46). Das von Bernard et al. (3) beschriebene Neugeborene zeigte eine reine Triploidie, es wies dabei Mißbildungen des Gesichts und Schädels auf und hatte abnorme Genitalien. Es war nicht lebensfähig.
Das Mosaik Triploidie/Diploidie kann man auch bei lebenden Menschen beobachten (1, 28, 32, 39), doch sind ein festes Krankheitsbild oder eine bestimmte Mißbildung nicht damit verbunden. Außer bei schwachsinnigen Kindern, bei denen es gefunden wurde, ist ein Fall einer Asymmetrie durch halbseitigen Riesenwuchs von FERIER et al. beschrieben (28).
Böök (5) berichtet von einem 2-jährigen Knaben, dessen Chromosomen ein Mosaik 2n/3n zeigten, doch ließ sich nachweisen, daß das Mosaik nicht über den gesamten Körper gleichmäßig verteilt ist. In den Kulturen aus der Haut waren von den Zellen 13% diploid, 84% triploid, 1% tetraploid und 2% hexaploid. Die Zellen aus Faszia lata Kulturen waren aber nur zu 49% triploid, 46% waren diploid, 4% tetraploid und zu 1% hexaploid. Dagegen konnte in allen Zellen aus Knochenmark und Blut nur der normale, diploide Chromosomensatz gefunden werden. In diesem Fall besteht also neben dem Mosaik 2n/3n noch ein in dem Verhältnis lokal unterschiedliches Mosaik.
Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist die Aussage, daß sich

die Anteile von normalen und pathologischen Chromosomensätzen ändern können: hatten die Primärkulturen in 92% triploide Zellen, so waren in den Subkulturen nur 83% der Zellen triploid. Dieser Befund widerspricht den Vorstellungen, daß die normalen diploiden Zellstämme in der Kultur "sterblich", die heteroploiden jedoch "unsterblich" seien (11). In jedem Fall ist das Ergebnis, daß sich Mosaike nicht nur lokal in ihrer Verteilung unterscheiden, sondern daß sie sich auch im Laufe der Zeit ändern können (6, 16). Für unseren Fall bedeutet das aber, daß die gefundene prozentuale Verteilung zwischen diploiden und polyploiden Chromosomensätzen in den betroffenen mißgebildeten Organen keinen Rückschluß erlaubt, wie die Verhältnisse in vivo waren und ob eventuell eine Verschiebung des Verhältnisses während der Fötalentwicklung stattgefunden hat. Eine reine in-vitro-Entstehung halten wir aus drei Gründen für nicht wahrscheinlich:

1. Für alle Kulturen wurde das gleiche Grundmedium (TCM 191) verwendet. Für Haut, Niere und Meningomyelocele nahmen wir das Medium mit gleichen Zusätzen aus der gleichen Charge (20% fötales Kälberserum, 2,5% EE_{100}).
2. Gleichzeitig mit demselben Medium gezüchtete Gewebe anderen Ursprungs zeigten keine vergleichbaren Chromosomenaberrationen.
3. Die Koppelung des pathologischen Chromosomenbefundes an die mißgebildeten Organe - zusammen mit der Erblichkeit - unterstützen die Annahme, daß die Schädlichkeit während der gesamten Entwicklung wirksam war (s.u.).

Chromosomenaberrationen, die auf den Ort der Mißbildung beschränkt sind, wurden bisher nur in wenigen Fällen beschrieben. Für unseren Fall einer dorsalen Schlußstörung gibt es noch keine vergleichbaren Arbeiten. Bei der Suche nach ähnlichen Ergebnissen stießen wir auf die Arbeit von Gropp et al. (19); sie beschrieben eine Hypertriploidie (3n + 3x 1 Chromosom F) im Gewebe einer Kiefer-Lippen-Gaumen-Spalte ohne diploide oder tetraploide Zellen. Die zum Vergleich gezüchteten Lymphozyten ergaben nur normale Chromosomensätze. Andere Arbeitsgruppen (23, 34, 45), die zur Kontrolle gleichartige Untersuchungen

anstellten, fanden bei Kiefer-Lippen-Gaumen-Spalte nur in 2 - 13% tetraploide Zellen, wobei die restlichen Zellen auch wieder normal waren.
Die Gewebekulturen brachten allerdings bei ihnen Fibroblastenwachstum. Soukup u. Warkany (45) schildern, daß die Stückchen, die sie explantiert hatten, epitheliale Zellen zusammen mit Fibroblasten aufwiesen, die epithelialen Zellen jedoch nach Subkultivierung verschwanden. Die Gewebekultur ergab also reines Fibroblastenwachstum, und die Chromosomen dieser Fibroblasten sind dargestellt.
Gropp hingegen hatte die Kulturen durch primäre Trypsinierung angelegt, also eine spezielle Technik angewendet, und berichtet von epithelialem Wachstum in seinen Kulturen. Ihm ist es also gelungen, das spezifische Gewebe, das an der Mißbildung beteiligt ist, zum Wachstum zu bringen. Da Shepard et al. (43), die bei einem Embryo mit Lippenspalte eine Triploidie fanden, keine Angaben über ihre Kulturen machen, ist ihre Arbeit wohl den vorherigen, also ohne spezielle Kulturtechnik, zuzuordnen.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Fälle und der Arbeiten der genannten Autoren halten wir es für die Entdeckung lokal fixierter Mosaike für entscheidend, nicht nur von den mißgebildeten Organen Kulturen zu züchten, sondern auch spezielle Kulturtechniken anzuwenden, die die Zellen des betroffenen Systems zum Wachstum bringen.
Die bekannten Chromosomenkrankheiten haben gewöhnlich denselben Chromosomensatz in allen Körperzellen oder gleichmäßig verteilte Mosaike. Bei unserem Fall aber tritt ein pathologischer Chromosomenbefund in dem krankhaften Gewebe auf. Als mögliche Ursache dafür nehmen wir folgenden Vorgang an: Eine unbekannte Schädlichkeit stört den Teilungsablauf von Zellen mit zuvor normalen Chromosomensätzen. Da aber tetraploide Zellen mit wahlloser Verteilung der Chromosomen neben solchen mit Diplochromosomen auftreten, muß die Störung immer wieder in den Teilungsablauf eingreifen. Damit stellt sich dann das Aberrationsgeschehen folgendermaßen dar:
1. Die Chromosomen der Eltern waren normal.
2. Die Chromosomen des befruchteten Eies waren normal.

3. Die Aberration dürfte während der frühen Keimesentwicklung eingetreten sein, denn es erscheint unzweifelhaft, daß die lokalen Chromosomenaberrationen die Mißbildungen verursachten.
4. Wenn wir die Anamnese noch einmal in Betracht ziehen, so dürfen wir annehmen, daß eines der Eltern einen genetischen Faktor trägt, der das Mitosegeschehen in dem betroffenen Gewebe zum Entgleisen bringt, der sich aber mit unseren derzeitigen technischen Möglichkeiten nicht nachweisen läßt.

Unsere Meinung zu diesem Fall ist also, daß ein endogener Faktor wirksam ist. Zu dieser Meinung brachten uns nicht nur die negativen Untersuchungsbefunde beider Patientinnen, sondern die zweimalige familiäre Häufung, die einen endogenen Faktor wahrscheinlich machen.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten anhand von 2 Fällen, in denen dreimal in ununterbrochener Folge eine Meningomyelocele aufgetreten war, über die Untersuchungsmethoden und Chromosomenbefunde. Im ersten Fall handelt es sich um einen 4 cm langen Foetus, der durch Interruptio der vierten Gravidität gewonnen wurde, nachdem die drei vorangehenden Kinder der Patientin eine Meningomyelocele hatten. Fibroblastenkulturen aus Haut, Extremitäten und gemischtem Gewebe ergaben bei der Chromosomenuntersuchung einen normalen Befund. An diesem Foetus war makroskopisch keine Mißbildung nachweisbar, allerdings war er an Kopf und Hals beschädigt, so daß eine Schlußstörung in diesem Bereich nicht auszuschliessen war.
Im zweiten Fall wurde das dritte Kind untersucht, das wie seine zwei Geschwister eine Meningomyelocele, Gehirn- und Nierenmißbildungen hatte. Die Chromosomenuntersuchungen wurden an Lymphozyten, Haut, Niere und Meningomyelocele durchgeführt. Bei den Gewebekulturen kamen verschiedene Techniken zur Anwendung: Fibroblastenkulturen der Haut, Epithelkulturen der Niere und Nervenzellkulturen aus der Meningomyelocele. Die Chromosomenanalyse ergab bei Lymphozyten und Haut einen nor-

malen Chromosomensatz. In der Niere waren 13,2% tetraploide und 86,8% normale Zellen. Unter 131 Zellen in der Meningomyelocele fanden sich 4 hypertriploide und 21 tetraploide, dies entspricht 19,1% Polyploidie. Die restlichen Zellen waren ebenfalls normal.

In diesem zweiten Fall handelt es sich um ein Mosaik, bei dem sich ein pathologischer Chromosomensatz in der mißgebildeten Niere und der Meningomyelocele findet, während im Blut und in der Haut keine Chromosomenanomalien nachweisbar sind. Das bedeutet, daß die Chromosomenanomalien auf die mißgebildeten Organe beschränkt sind und nicht erkannt worden wären, wenn nur Blut und Haut untersucht worden wären.

Der normale Chromosomenbefund in den Fibroblastenkulturen des ersten Falles schließt weder eine Mißbildung im Bereich der Verletzung aus, noch erlaubt er Rückschlüsse auf die chromosomalen Verhältnisse in diesem Bereich.

Zur Erkennung von Chromosomenanomalien, die auf das mißgebildete Organ beschränkt sind, sind spezielle Kulturtechniken erforderlich, die das Parenchym des mißgebildeten Organs zum Wachstum bringen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aspillaga, M.J., R.J. Schlegel, R. Neu and L. Gardner — Chromosomal findings in human tissue cultures derived from 24 spontaneous abortions. Biol.neonat. 10/1-2, 21-31 (1966)

2. Bain, A.D. and I.K. Gauld — Chromosome endoreduplication in cultures of necropsy spleen. Lancet 1964/1, 936

3. Bernard, R., A.Stahl, J. Coignet, F.Giraud, M. Hartung, Y.Brusquet et P. Passeron — Triploidie chromosomique chez un nouveau né polymalformé. Ann.genet. 10/2, 70-74 (1967)

4. Bishun, N.P., P.L. Mannion, M.N. Rashad, M.R. Neely, W.R.M. Morton and G. Burke — Chromosomal mosaicism in a case of repeated abortion. Lancet 1964/1, 936

5. Böök, J.A. — Clinical cytogenetics. In: L. Gedda, De Genetica Medica, Vol. III. Roma: Istituto Gregorio Mendel 1961

6. Böök, J.A., J.G. Masterson and B. Santesson — Malformation syndrome associated with triploidy - further chromosome studies of the patient and his family. Acta genet. 12, 193-201 (1962)

7. Boué, J.G., A. Boué et P. Lazar — Les aberrations chromosomiques dans les avortements. Ann.genet. 10/4, 179-187 (1967)

8. Carr, D.H. — Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. Lancet 1963/2, 603-606

9. Carter, C.O. and J.A. Fraser Roberts — The risk of recurrence after two children with central-nervous-system malformations. Lancet 1967/1, 306-308

10. Cassady, G. — Anencephaly. Amer.J.obst.gynec. 103/8, 1154-1159 (1969)

11. Conen, P.E. and R.E. Falk — Chromosome studies on cultured tumors of nervous tissue origin. Acta cytologica 11, 89-91 (1967)

12. Cyran, W. — Chromosomale Fruchtschädigung als Abortursache. Deutsches Ärzteblatt 1970/9, 694-695

13. Degenhardt, K.H. — Mißbildungen des Kopfes und der Wirbelsäule. In: P.E. Becker, Humangenetik, Band II. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1964

14. Eberle, P. — Die Chromosomenstruktur des Menschen in Mitosis und Meiosis. 1. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer 1966

15. Erkman, B., V.R. Basrur and P.E. Conen — D/D translocation D'syndrome. J.pediat. 67/2, 270-282 (1965)

16. Ferrier, P. — Stability of sex chromosome mosaicism in man. Am.J.hum.genet. 18, 614-615 (1966)

17. Fraser, F. Clarke — Genetics and congenital malformations. In: A.G. Steinberg, Progress in medical genetics, Vol. I. New York and London: Grune & Stratton 1961

18. Friedman, B.J., E.L. Saenger and M.S. Kreindler — Endoreduplication in leucocyte chromosomes. Lancet 1964/2, 494-495

19. Gropp, A., A..Jussen and F. Odunjo — Near triploid constitution in epithelial-cell cultures in palatal mucosa from a case of cleft-palate. Lancet 1964/1, 1167

20. Hamerton, J.L. — Chromosomes in medicine. 1.Edition, London: The National Spastics Society in Association with Wm.Heinemann (Medical Books) Ltd.

21. Heberer, G. — Chromosomen des Menschen. In: P.E. Becker, Humangenetik, Band I/1. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1968

22. Hole, H. — Chromosomenbefunde bei einem Foetus mit Zystenniere. Med.Welt 18, 1967-1968 (1967)

23. Jackson, J.F. — Chromosomes in cleft-palate tissues. Lancet 1966/1, 1156

24. Klein, D. — L'anencephalie et son pronostic genetique. J.genet.hum. 15, 133-134 (1966)

25. Koch, G. — Genealogisch-demographische Untersuchungen über die Mikrocephalie in Westfalen. 1.Aufl. Köln und Opladen: Westdeutscher Verlag 1968

26. Kosenow, W. und R.A. Pfeiffer — Chromosomen-Aberration und ihre Bedeutung für die Klinik. Dtsch.med.Wschr. 87/2, 1413-1419 (1962)

27. Kucera, J. — Die Erfassung der angeborenen Mißbildungen in der CSSR. Ann.pediat. 204/2, 141-151 (1965)

28. Lenz, W. — Anomalien der Autosomen unter besonderer Berücksichtigung des Schwachsinns. In: P.E. Becker, Humangenetik, Band V/2. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1967

29. Lenz, W. u. F. Lenz — Grundlinien der Humangenetik. Zu Definition, Terminologie und Methoden. In: P.E. Becker, Humangenetik, Band I/1. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1968

30. Longo, A. e U. Maccani — Un caso di mielomeningocele con alterazioni cromosomiche. Aggiorn.pediat. 16, 75-78 (1965)

31. Longo, A. e U. Maccani — Il corredo cromosomico nelle spina bifida. Studio dell'ereditarieta e citogenetica di una famiglia. Aggiorn.pediat. 16, 393-400 (1965)

32. Longo, A. e U. Maccani — Alterazioni cromosomiche nella spina bifida. Osped.maggiore 60, 1244-1249 (1965)

33. Morrison, J.E. — Foetal and neonatal pathology. 2. Edition, London: Butterworth 1963

34. Murphy, J.W. and L.E. Reisman — Chromosomes in cleft-palate tissues. Lancet 1966/2, 228-229

35. Obe, G. — Chromosome endoreduplication in normal controls. Lancet 1965/1, 53

36. Pawlowitzki, I.H. and A. Cenani — Sporadic triploid cells in human blood and fibroblast cultures. Humangenetik 5, 65-69 (1967)

37. Peters, G. und O.E. Lund — Die Fehlbildungen des Zentralnervensystems. In: E. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Band III/1. 11.u.12.Aufl. Berlin: Walter de Gruyter 1958

38. Potter, E.L. — Pathology of the fetus and the newborn. 1. Edition, Chicago: The year book publishers 1952

39. Sacrez, R., J. Clavert, D. Willard, Y. Rumpler et J.M. Bede
La triploidie chez l'infant. Pédiatrie 22/3, 267-275 (1967)

40. Schnedl, W.
Geregelte Anordnung der Chromatid-untereinheiten in den Diplochomosomen bei der Endoreduplikation. Humangenetik 4, 140-152 (1967)

41. Schwarzacher, H.G. and W. Schnedl
Endoreduplication in human fibroblast cultures. Cytogenetics 4, 1-18 (1965)

42. Scorta, A., P. Franceschini e G. Pilotti
Su un caso di trisomia 18 con spina bifida e meningocele. Minerva ginec. 18, 31-36 (1966)

43. Shepard, T.H., S.M. Gartler, E.V. Lagerberg and B. Price
Chromosomal aberration in two embryos from the same mother. Amer.J.obstet.gynec. 102/1, 48-52 (1968)

44. Singh, R.P. and D.H. Carr
Anatomic findings in human abortions of known chromosomal constitution. Obstet.gynec. 29/6, 806-818 (1967)

45. Soukup, S. and J. Warkany
Chromosomes in cleft-palate tissues. Lancet 1966/1, 492-493

46. Stenchever, M.A., J.M. Hempel and M.N. McIntyre
Cytogenetics of spontaneously aborted human fetuses. Obstet.gynec. 30/5, 683-691 (1967)

47. Thalhammer, O.
Pränatale Erkrankungen des Menschen. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme 1967

48. Tünte, W.
Vergleichende Untersuchungen über die Häufigkeit angeborener menschlicher Mißbildungen. 1. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer 1965

49. Yunis, J.J.
Human chromosome methodology. 1. Edition, New York and London: Academic Press 1965

Herrn Prof. Dr. A. Bohle, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen, danke ich für die Überlassung der Sektionsbefunde.

Ein wichtiger Teil der Arbeit wurde durch die intensive Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Treff (Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. J. Peiffer) ermöglicht. Ich danke Herrn Dr. Treff für die Überlassung seines Materials und seine freundliche Beratung.

Herrn Prof. Dr. H. Roemer, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, danke ich für die Anregung zu der Arbeit und die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes im Chromosomenlabor der Klinik.

Herr Dr. H. Hole hat mich in die Grundlagen der Zytogenetik eingeführt und mich bei der Auswertung der bearbeiteten Fälle beraten. Ihm gilt mein besonderer Dank.

Lebenslauf

Am 27. März 1943 wurde ich, Uwe Brockmüller, als viertes Kind des Facharztes für innere Medizin Dr. Arnold Brockmüller und seiner Ehefrau Ruth in Hamburg geboren. Dort verbrachte ich meine Schulzeit und legte am 25. 1. 1963 an der Albrecht-Thaer-Schule vor dem Holstentor die Reifeprüfung ab. Nach einem Jahr Wehrdienst begann ich im Sommersemester 1964 das Studium an der Universität Hamburg. Im Wintersemester 1964/65 wurde ich zum Studium der Medizin zugelassen. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 30. 10. 1965 ab. Nach drei weiteren Semestern bestand ich die ärztliche Vorprüfung am 25. 4. 1967. Die ersten beiden klinischen Semester verbrachte ich in Hamburg, im Sommersemester 1968 schrieb ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen ein. Am 24. 7. 1970 legte ich dort das Medizinische Staatsexamen ab.